

Н.А.Беляков, С.Ю.Чубриева, Л.И.Великанова

## ИШЕМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ ПО ДАННЫМ ХОЛТЕРОВСКОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ

Кафедра функциональной диагностики МАПО, Санкт-Петербург, Россия.

*С помощью Холтеровского мониторирования электрокардиограммы показаны ишемические изменения миокарда при метаболическом синдроме.*

**Ключевые слова:** Холтеровское мониторирование ЭКГ, метаболический синдром, ишемические изменения.

*With the aid of the ECG Holter monitoring, the ischemic alterations were shown in the metabolic syndrome.*

**Key words:** ECG Holter monitoring, metabolic syndrome, ischemic alterations.

До настоящего времени нет однозначного представления о том, почему иногда ишемия протекает с выраженным болевым синдромом, с явной клинической симптоматикой, в других же случаях субъективные проявления ишемии незначительны или отсутствуют и диагностика ишемии возможна лишь с помощью функциональных методов исследования.

Метаболический синдром или синдром инсулинорезистентности - это многогранный комплекс обменных нарушений, который у каждого пациента в зависимости от индивидуальной генетической предрасположенности может проявиться андронидным типом ожирения (АО), гипертонической болезнью (ГБ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и инсулиннезависимым сахарным диабетом (ИНСД).

G. Reaven в 1988 году объединил клинические проявления единым понятием «синдрома X», включая в это понятие периферическую инсулинорезистентность с последующей компенсаторной гиперинсулинемией и нарушением толерантности к глюкозе, дислипидотеинемии (преимущественно гипертриглицеридемии и гипол альфахолестеринемии), артериальную гипертонию [3].

Впоследствии в рамках этого синдрома были описаны и другие липидные изменения: повышение содержания общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой - ХС ЛПНП и очень низкой плотности - ХС ЛПОНП, что по некоторым данным встречается даже чаще при синдроме инсулинорезистентности [4]. Наличие инсулинорезистентности (ИР) и гиперинсулинемии (ГИ) у больных ИБС указывает на более неблагоприятное течение заболевания.

Установлено, что ИР способствует повышению чувствительности миокарда к ишемии. В то же время, у больных ИНСД чаще, чем у лиц без ИНСД встречается безболевого ишемия миокарда. Сахарный диабет выявляется у 25% больных с безболевого ишемией миокарда, тогда как у пациентов с типичным течением ИБС он встречался только в 3,9% случаев [7].

Целью исследования было выявление ишемических изменений миокарда у пациентов с ИБС, связанной с изменениями липидного спектра сыворотки крови и проявлениями инсулинорезистентности.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.

Обследовано 36 больных мужского пола в возрасте от 40 до 56 лет (в среднем  $48,2 \pm 2,4$  года), с диагнозом

ИБС, функциональным классом II (без острого инфаркта миокарда в анамнезе), ГБ II стадии. Всем больным был проведен тест толерантности к глюкозе с одновременным определением уровня инсулина в крови натощак, через 60 и 120 минут после приема 75 г глюкозы.

Уровень глюкозы определяли глюкозооксидазным методом, инсулина - радиоиммунологическим методом. Нарушением толерантности к глюкозе считали, если базальный уровень глюкозы не превышал 6.7 ммоль/л, уровень глюкозы в крови после нагрузки находился в пределах 7.8-11.1 ммоль/л. Гиперинсулинемией считали тот случай, когда уровень инсулина натощак превышал 160 пмоль/л и/или уровень инсулина после нагрузки 75 г глюкозой превышал 180 пмоль/л. [2]

Кровь для липидного спектра получали утром после 12-часового голодания. Определение ХС, ТГ, ХС ЛПВП проводили с помощью стандартных наборов. Уровни ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП рассчитывали по формуле:  $\text{ХС ЛПНП} = \text{ХС} - \text{ХС ЛПВП} - \text{ХС ЛПОНП}$ , где  $\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТГ}/5$ . Холестериновый индекс атерогенности (ИА) определяли по формуле:  $\text{ИА} = \text{ХС ЛПВП}/\text{ХС ЛПНП}$  [10].

Холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМ ЭКГ) проводили в течение 24 часов с помощью Holter Recorder HM 101 («Hill Med Corp.», USA). Учитывали снижение (или подъем) сегмента ST на 1 мм и более, горизонтального или косонисходящего характера, длительностью не менее минуты. Определяли следующие показатели: суммарную суточную продолжительность, суточное количество эпизодов, среднюю продолжительность безболевого и болевой ишемии миокарда.

Статистическую обработку материала проводили на персональном компьютере с использованием пакета «EXCEL». Для каждого показателя и групп наблюдения вычисляли среднее значение, среднее квадратичное отклонение, ошибку среднеарифметической, коэффициент вариации. Значимость различий между изучаемыми величинами оценивали по критерию t Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным проведения пробы на толерантность к глюкозе с определением уровня инсулина, больные были разделены на 3 группы (табл. 1). 1-я группа составила 12 человек без проявлений инсулинорезистентности

Таблица 1.

**Показатели уровней глюкозы и инсулина в крови у больных ИБС**

Группа больных	Базальный уровень глюкозы	Постпрандиальный уровень глюкозы	Базальный уровень инсулина	Постпрандиальный уровень инсулина
№1 (n=12)	4.8±0.06	6.8±0.12	96.9±8.9	178.4±11.2
№2 (n=16)	5.01±0.09	7.6±0.16 "	106.8±9.7	440.2±25.4 "
№3 (n=8)	5.02±0.07 &	9.04±0.28 # &	144.5±7.8 # &	780.9±67.9 # &

Примечание. Различия достоверны при  $p \leq 0,05$ ; ♦ – в сравнении между группами № 1 и № 2; ● – в сравнении между группами № 2 и № 3; ▼ – в сравнении между группами № 1 и № 3.

(уровни базальной и стимулированной глюкозы и инсулина в пределах нормы). 2-я группа из 16 человек имела нормальную пробу на толерантность к глюкозе, но повышенный уровень инсулина после нагрузки глюкозой. В 3-й группе (8 человек) отмечалось нарушение толерантности к глюкозе и гиперинсулинемия.

чалась у больных с инсулинорезистентностью, причем различия между 2 и 3 группами отмечались в увеличении суточной продолжительности безболевой ишемии при усилении явлений инсулинорезистентности, т.е. при этом у больных отмечалось, как нарушение толерантности к глюкозе, так и гиперинсулинемия.

**Показатели болевых изменений сегмента ST по уровням глюкозы и инсулина у пациентов с ИБС.**

Смещение сегмента ST	Показатели	Группа №1	Группа №2	Группа №3
Депрессия сегмента ST	Количество эпизодов	8,6±0,7	5,6±0,4 "	5,0±0,5 &
	Средняя глубина смещения ST	2,0±0,12	2,1±0,17	2,2±0,14
	Суммарная продолжительность	92,8±18,0	66,1±20,0	38,1±14,0&
Элевация сегмента ST	Количество эпизодов	4,8±0,4	4,7±0,4	5,6±0,2 #
	Средний подъем ST	2,0±0,11	2,0±0,23	2,1±0,20
	Суммарная продолжительность	32,6±2,3	30,7±2,4	37,2±2,2

Примечание. Обозначения те же, что в табл.1.

При проведении ХМ ЭКГ, средняя глубина болевых и безболевых эпизодов смещения и подъема сегмента ST достоверно не отличались в группах. Болевая депрессия сегмента ST, как по количеству, так и по продолжительности наиболее часто встречались у пациентов 1 группы, без проявлений инсулинорезистентности (табл. 2), в то время как безболевая депрессия сегмента ST достоверно чаще встречалась во 2 и 3 группах.

Количество эпизодов элевации сегмента ST с болевым синдромом чаще встречалось в 3-й группе, но суммарная продолжительность во всех группах была примерно одинаковой (табл. 2). Безболевая элевация сегмента ST по количеству и суммарной продолжительности чаще встре-

Таблица 2.

Безболевая депрессия сегмента ST по количеству эпизодов и суммарной суточной продолжительности была также более выражена во 2 и 3 группах, достоверно не отличаясь между собой (табл.3). Полученные результаты показывают, что у пациентов с ИБС без проявлений инсулинорезистентности при ХМ ЭКГ чаще отмечаются ишемические изменения в виде депрессии сегмента ST, сопровождающиеся болевым синдромом. По мере усиления проявлений инсулинорезистентности нарастают безболевые ишемические изменения, как в виде депрессии, так и в виде элевации сегмента ST. Таким образом, из результатов исследования у больных ИБС, фактором предрасполагающим к развитию «немой» ишемии, может быть инсулинорезистентность.

Дислипидемические нарушения также играют значительную роль в воз-

Таблица 3.

**Показатели безболевых изменений сегмента ST по уровням глюкозы и инсулина у пациентов с ИБС.**

Смещение сегмента ST	Показатели	Группа №1	Группа №2	Группа №3
Депрессия сегмента ST	Количество эпизодов	7,8±0,8	12,6±2,3	14,2±1,6&
	Средняя глубина смещения ST	1,92±0,21	2,0±0,29	2,2±0,19
	Суммарная продолжительность	76,0±13,7	143,2±22,8"	179±30,3&
Элевация сегмента ST	Количество эпизодов	5,7±0,7	8,6±2,4	12,0±2,2&
	Средний подъем ST	1,8±0,16	1,9±0,18	2,0±0,20
	Суммарная продолжительность	14,8±0,6	56,9±2,1"	62,1±2,8#&

Примечание. Обозначения те же, что в табл.1.

Таблица 4.

## Липидный спектр сыворотки плазмы.

Показатели мг/дл	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Общий ХС	236,0±8,0	248,0±8,8	260,0±9,4
ТГ	113,0±13,2	150,0±8,6"	158,0±7,2&
ХС ЛПВП	38,0±2,0	31,0±2,0 "	29,0±1,6 &
ХС ЛПНП	175,4±6,2	186,0±9,8"	199,0±12,7
ХС ЛПОНП	22,6±2,1	30,0±2,4 "	31,6±3,0 &
ИА	5,2±0,35	6,8±0,68 "	8,0±0,79 &

Примечание. Обозначения те же, что в табл. 1.

никновении ишемии миокарда (табл. 4). У больных с доминирующей безболевой ишемией отмечен более высокий уровень общего ХС и ТГ, более низкий уровень ХС ЛПВП (2-я и 3-я группа) по сравнению с группой, где преобладают изменения сегмента ST, сопровождающиеся болевой депрессией сегмента ST (1-я группа). Отмечалось более значимое повышение общего ХС, ХС ЛПНП в 3-й группе, но достоверных различий в изменении липидного спектра 2-й и 3-й группы выявлено не было.

Большинство исследователей полагают, что патогенетические механизмы болевой и безболевой ишемии миокарда едины. Это несоответствие коронарного кровотока повышению потребности миокарда в кислороде, спазм коронарных артерий, повышение агрегационных свойств тромбоцитов, спонтанные изменения тонуса сосудов [5, 6]. В настоящем исследовании установлено, что у больных ИБС без острого инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе, встречаются эпизоды как болевой, так и безболевой ишемии.

При этом, у больных ИБС, связанной с метаболическим синдромом, отмечаются значительно чаще по количеству и суммарной суточной продолжительности эпизоды безболевой ишемии, как в виде депрессии, так и в виде элевации сегмента ST. Высказано предположение, что у больных ИНСД имеется повышение порога болевой чувствительности, которое связано с изменением нейронального компонента противоболевой ингибиторной системы, включающей не только проводники болевой чувствительности, но и периферические рецепторы в миокарде [5, 8].

Возможно, что изменения в системе микроциркуляции могут быть причиной возникновения миокардиальной ишемии «подпорогового» уровня, приводящей к нарушению сократительной способности миокарда, снижению активности метаболических процессов, со-

стоянию «спящего» миокарда, и обусловить проявление безболевых эпизодов ишемии.

Патогенез возникновения безболевой ишемии миокарда, по-видимому, связан не только с автономной кардиальной нейропатией, но и с развитием микроангиопатии, нарушением микроциркуляции, что приводит к дистрофии миокарда и миокардиальной недостаточности. При болевой форме ИБС найден наиболее высокий уровень катехоламинов крови [9].

Секреция катехоламинов, очевидно, может оказывать влияние на характер ишемической реакции у больных ИБС и особенности секреции норадреналина и адреналина рекомендуют также рассматривать как один из факторов, от которых зависят клинические проявления ИБС.

Существует мнение, что прогноз у больных ИБС, имеющих безболевую ишемию миокарда хуже, чем у пациентов без снижения сегмента ST в течение суток [11]. Установлено также, что количество депрессий сегмента ST как болевых, так и безболевых, их продолжительность коррелирует с функциональным классом стенокардии, толерантностью к нагрузке, распространенностью коронаросклероза [12-14].

В исследованиях у больных с безболевой ишемией миокарда выявлен высокий уровень общего ХС, ХС ЛПНП, а также по мере увеличения содержания общего ХС увеличивалась частота и длительность безболевой ишемии миокарда [6]. При исследовании липидного спектра в настоящей работе у больных ИБС, сопровождающейся инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, выявлено значительное повышение ТГ, ХС ЛПОНП и снижение ХС ЛПВП по сравнению с группой больных без проявлений метаболического синдрома.

Отмечалось также недостоверное повышение уровня общего ХС, ХС ЛПНП в группах с инсулинорезистентностью. При этом у пациентов с более выраженными липидными изменениями, отмечались более значимые по количеству и суммарной суточной продолжительности эпизоды смещения сегмента ST, а также преобладание безболевой ишемии миокарда.

Таким образом, как состояние инсулинорезистентности, так и дислипидемические нарушения играют большую роль в возникновении ишемических изменений. Выявление безболевых изменений сегмента ST при ХМ ЭКГ у больных ИБС может свидетельствовать о возникновении метаболических нарушений и служить основанием для дальнейшего обследования больного с целью выявления проявлений синдрома инсулинорезистентности. Важным является раннее выявление проявлений инсулинорезистентности для возможной профилактики и коррекции метаболического синдрома.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Paulson D. The diabetic heart is more sensitive to ischemic injury // *Cardiovasc. Res.* – 1997. – Vol.34. – P.104–112.
2. Зимин Ю.В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома X // *Кардиология.* – 1998. – №6. – С. 71–81.
3. Reaven G.M. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes.* – 1988. – Vol.37. – P. 1595–1607.
4. Зимин Ю.В. Метаболические расстройства в рамках метаболического синдрома X (синдрома инсулинорезистентности): необходимость строгого применения критериев диагностики синдрома // *Кардиология.* – 1999. – №8. – С. 37–41.
5. Жаров Е.И., Казанков Ю.Н., Лагуткин Д.И. Безболевая ишемия миокарда у больных сахарным диабетом

- и ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 1993. – №8. – С.73–77.
6. Верткин А.Л., Мартынов И.В., Гасилин В.С. и др. Безболевая ишемия миокарда. Москва. – 1995.
7. Верткин А.Л., Жаров Е.И., Прохорович Е.А. и др. Безболевая ишемия миокарда: патогенез, диагностика, лечение // Кардиология. – 1989. – том 29. – №4. – С.118–122.
8. Кондратьев В.В., Бочкарева Е.В., Кокурина Е.В. Безболевая ишемия миокарда. Современное состояние проблемы и клинически значимые аспекты ее развития. II. Механизмы формирования безболевой ишемии миокарда // Кардиология. – 1997. – №2. – С.90–95.
9. Липовецкий Б.М., Краснова И.Н., Ильина Г.Н. и др. О колебаниях уровня катехоламинов в плазме крови при велоэргометрической пробе у больных с ишемической болезнью сердца // Физиология человека. – 1996. – Том.22. – № 6. – С.17–21.
10. Климов А.Н., Никольчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз // Санкт-Петербург: «Питер», 1995. – С. 298.
11. Tzivoni D., Weiser G., Gavish A. Comparison of mortality and myocardial infarction rates in stable angina pectoris with and without ischemic episodes during daily activities // Am.J.Cardiol. – 1989. – Vol.63. – P.273–276.
12. Гасилин В.С., Сидоренко Б.А., Лякишев В.А. и др. Суточное мониторирование ЭКГ у больных с различными клиническими формами стенокардии // Бюл. Всесоюз. кардиол. центра. – 1983. – №1. – С.90–96.
13. Сидоренко Б.А., Комар О.А., Лякишев А.А. и др. Значение мониторирования ЭКГ (по Холтеру) для диагностики ишемической болезни сердца, подбора и оценки антиангинальной терапии // Кардиология. – 1985. – №9. – С.31–37.
14. Mulcahy D., Keegan J., Crean P. et al. Silent myocardial ischemia in chronic stable angina: a study of its frequency and characteristics in 150 patients // Br. Heart J. – 1988. – Vol.60. – P. 417–423. 1

#### ИШЕМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ ПО ДАННЫМ ХОЛТЕРОВСКОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ.

*Н.А.Беляков, С.Ю.Чубриева, Л.И.Великанова*

В рамках метаболического синдрома были описаны разные липидные изменения: повышение содержания общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой – ХС ЛПНП и очень низкой плотности – ХС ЛПОНП, что по некоторым данным встречается даже чаще при синдроме инсулинорезистентности. Наличие инсулинорезистентности и гиперинсулинемии у больных ИБС указывает на более неблагоприятное течение заболевания.

Установлено, что ИР способствует повышению чувствительности миокарда к ишемии. В то же время, у больных ИНСД чаще, чем у лиц без ИНСД встречается безболевая ишемия миокарда. Сахарный диабет выявляется у 25% больных с безболевой ишемией миокарда, тогда как у пациентов с типичным течением ИБС он встречался только в 3,9% случаев.

Таким образом, как состояние инсулинорезистентности, так и дислипидемические нарушения играют большую роль в возникновении ишемических изменений. Выявление безболевых изменений сегмента ST при ХМ ЭКГ у больных ИБС может свидетельствовать о возникновении метаболических нарушений и служить основанием для дальнейшего обследования больного с целью выявления проявлений синдрома инсулинорезистентности. Важным является раннее выявление проявлений инсулинорезистентности для возможной профилактики и коррекции метаболического синдрома.

#### ISCHEMIC ALTERATIONS OF MYOCARDIUM IN THE METABOLIC SYNDROME ACCORDING TO THE DATA OF ECG HOLTER MONITORING

*N.A.Belyakov, S.Yu.Chubrieva, L.I.Velikanova*

In the metabolic syndrome, different lipid alterations were described: an increased content of total cholesterol, and cholesterol of low-density and very-low-density lipoproteins. There are some data showing that these alterations are found, even oftener, in the syndrome of insulinresistance. The insulinresistance and hyperinsulinemia in the patients with coronary heart disease indicate an unfavorable development of this illness.

It was shown that in the case of insulinresistance, there is an increased myocardial sensitivity to ischemia. At the same time, the silent myocardial ischemia is revealed in the patients with insulin-independent diabetes mellitus oftener than in patients without the latter. The diabetes mellitus is revealed in 25% of patients with the silent myocardial ischemia whereas in patients with a typical course of coronary heart disease it is found only in 3.9% of cases.

So, both the states of insulinresistance and the dislipidemias play an important role in the origin of ischemic alterations. The «silent» changes of the ST segment in ECG Holter monitoring in the patients with coronary heart disease may give evidence of the development of metabolic disturbances and be a reason of a further investigation of the patient for revelation of the insulinresistance syndrome signs. Important is the early revelation of the insulinresistance signs to prevent and correct as far as possible the metabolic syndrome.